

Nierfunctie: azathioprine

351

Clcr = creatinineklaring

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			
ref 1 Lin SN ea. Quantitation of plasma azathioprine and 6-mercaptopurine levels in renal transplant patients. Transplantation 1980;29:290-4.	2	Geen significant verschil $t_{1/2}$ azathioprine (i.v.) tussen 6 personen met Clcr < 25 ml/min ($t_{1/2}$ 9.3 ± 3 min) en 14 personen met goede nierfunctie (Clcr 30-92 ml/min; $t_{1/2}$ 12.5 ± 3 min) binnen groep personen met niertransplantaat en chronisch gebruik van azathioprine. $t_{1/2}$ van 6-mercaptopurine bij 12 personen na i.v. toediening van azathioprine: 26-80 min. Geen duidelijke correlatie van $t_{1/2}$ met nierfunctie. $t_{1/2}$ van 6-mercaptopurine bij 5 personen na orale toediening van azathioprine 0.5-4 uur.	Discussiepunt: volgens ref. 3 is er niet duidelijk gedocumenteerd of de bloedmonsters onmiddellijk zijn gekoeld en gecentrifugeerd om juiste waarden van azathioprine en 6-mercaptopurines te garanderen.
Risicogroep			

Opmerkingen:

- Projectgroep: een signaal is gewenst bij oa reuma. Er moet bij de afhandeling onderscheid worden gemaakt tussen advies bij transplantatie (groot risico als dosering te laag is) en bij reuma.
- Registratiedossier (deel IB) Imuran: er is gesuggereerd dat de toxiciteit van azathioprine zou zijn verhoogd in de aanwezigheid van nierinsufficiëntie maar gecontroleerde studies ondersteunen dit standpunt niet. Niettemin wordt aanbevolen de doseringen aan de lage kant van het dosisbereik te kiezen en zorgvuldig hematologische controles te doen. De dosering dient verder te worden verlaagd bij het optreden van hematologische toxiciteit. Gedurende de eerste 8 dient een complete bloedbeeldtelling, inclusief trombocyten, te worden uitgevoerd. Dit dient vaker te geschieden bij hogere doses of bij ernstige nier- of leverfunctiestoornis. Na deze periode complete bloedbeeldtelling maandelijks herhalen, of tenminste met tussenpozen van niet langer dan 3 maanden.
- Bach JF ea. The metabolism of azathioprine in renal failure. Transplantation. 1971;12(4): 253-9. Tijdstip van optreden, ernst en duur leukopenie als maat voor beenmergdepressie (een mogelijke bijwerking van azathioprine) nam niet toe en incidentie beenmergdepressie nam niet significant toe bij nierfalen binnen groep patiënten met niertransplantaat en chronisch gebruik van azathioprine. Immunosuppressieve activiteit verschilde niet tussen 15 personen met en 16 zonder nierfalen. Het metabolisme van azathioprine, gemeten door labeling met ^{35}S , verschilde wel sterk. De uitscheiding van ^{35}S was bij nierfalen in belangrijke mate vertraagd. Conclusie auteurs: dosering azathioprine hoeft niet aangepast te worden bij nierfalen. Door verminderde immunosuppressie bij verlaagde dosering zou het zelfs gevaarlijk kunnen zijn. *Discussie:* andere auteurs (Starzl, 1964 en Calne, 1967) merkten wel toegenomen beenmergtoxiciteit op bij nierfalen, maar het betrof een klein aantal casussen en een vergelijking met personen zonder nierfalen ontbrak.
→ Opmerking Projectgroep: er zijn in deze studie aselectieve methoden voor de kinetiek gebruikt. De resultaten zijn daarom niet bruikbaar. De resultaten met betrekking tot de toxiciteit zijn wel relevant (beenmergdepressie is een dosisgerelateerde bijwerking).

Clcr < 10 ml/min:

- Odland B ea. Serum azathioprine and 6-mercaptopurine levels and immunosuppressive activity after azathioprine in uremic patients. Int J Immunopharmacol 1986;8:1-11. Bij 15 uremische patiënten (5 met continue ambulante peritoneaal dialyse; 10 met hemodialyse waarvan later 2 getransplanteerd en daardoor Clcr 85 resp. 55 ml/min): Azathioprine (i.v.) $t_{1/2}$ uitscheidingsfase uit plasma: 50 ± 31 min., totale plasma klaring 6.9 ± 3.0 ml/min. Na azathioprine (i.v.) $t_{1/2}$ uitscheidingsfase 6-mercaptopurine uit plasma: 74 ± 58 min.; totale plasma klaring 8.0 ± 5.8 ml/min. Vorm van concentratie-tijdcurve 6-mercaptopurine in erythrocyten vergelijkbaar met die in plasma. $t_{1/2}$ uitscheiding uit erythrocyten (gem. 96 min.) langzamer dan uit plasma (gem. 61 min. bij 7 personen). *Discussie:* $t_{1/2}$ azathioprine uit plasma bij personen met goede nierfunctie gemeld als 28 min (Maddocks, 1979), 10 (Ding, 1980) of 12.5 min (Lin, 1980). Niet direct vergelijkbaar want in die studies geen 2 verschillende fasen in concentratie-tijdcurve geïdentificeerd. $t_{1/2}$

mercaptopurine uit plasma bij personen met acceptabele transplantaatfunctie gemeld als 38 min (Lin, 1980), 63 min (Ding, 1980), 114 min (Maddocks)

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Onbekend	Ja	30 ml/min	10 februari 2004
Actie balie	Overleg met de apotheker.			
Actie apotheek	Reuma en overige auto-immuunziekten: bij Clcr 10-30 mlmin: start voorzichtigheidshalve met een zo laag mogelijke dosering; pas de dosering aan op geleide van het bloedbeeld. Bij Clcr < 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Profylaxe van orgaanafstoting: Azathioprine wordt gedoseerd op geleide van bloedbeeld; dit is bij verminderde nierfunctie niet anders. Bij Clcr < 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven.			
Actie voorschrijver	idem			
Actie ziekenhuis	idem			

Nierfunctie: penicillamine

348

Clcr = creatinineklaring

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			
Risicogroep			

Opmerkingen:

- Registratiedossier (deel IB) Gerodyl 19-8-1982: gebruik van Gerodyl is gecontraïndiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie of met nierinsufficiëntie in de anamnese. Aanvullende informatie fabrikant Hexal 8-11-2005: men dient behoedzaam te zijn bij het gebruik van penicillamine bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Bij het Duitse specialite is dit niet als contra-indicatie gemeld, echter wanneer er sprake is van nierschade dan is het gebruik van penicillamine wel gecontra-indiceerd. Er zijn geen data teruggevonden in de literatuur over het gebruik van penicillamine bij nierinsufficiëntie. Micromedex: precautions: renal dysfunction.
- Vries de HR. De nefrotoxiciteit van penicillamine. MFM 2007;45:80. Tussen 1963 en 2004 zijn er 63 goed gedocumenteerde cases van nefrotisch syndroom gepubliceerd die met grote waarschijnlijkheid aan penicillamine zijn toe te schrijven. Eiwitverlies in de urine is meestal eerste teken van een beginnende nefropathie. Er is geen relatie met de gebruikte dosis; een nefrose kan ontstaan bij doses tussen 125 mg en 2 g per dag. Ook de duur van de behandeling laat geen correlatie met de ernst van de nefropathie zien.

Clcr < 10 ml/min:

- Matthey F ea. The use of D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis undergoing hemodialysis. Clin Nephrol 1986;25:268-7. Hierin wordt beschreven dat 2 hemodialysepatiënten succesvol worden behandeld met een dosis van 125 of 250 mg 3 maal per week. Geen toxische bijwerkingen worden waargenomen. De bereikte plasmaconcentraties zijn vergelijkbaar met plasmaconcentraties bereikt in andere studies bij personen zonder verminderde nierfunctie. Penicillamine en metabolieten zijn langer in het plasma te detecteren bij een verminderde nierfunctie (vergeleken met resultaten uit andere studies) en worden verwijderd door dialyse.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Onbekend	Ja	50 ml/min	13 december 2005
Actie balie	Overleg met de apotheker.			
Actie apotheek	Bij Clcr 10-50 ml/min: gecontraïndiceerd. Bij Clcr < 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven.			
Actie voorschrijver	idem			
Actie zieke nhuis	idem			